

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

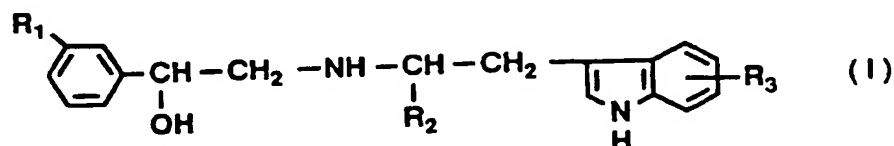
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 6 C07D 209/14 // A61K 31/40	A1	(11) 国際公開番号 WO 96/16038 (43) 国際公開日 1996年5月30日(30.05.96)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01941 (22) 国際出願日 1994年11月17日(17. 11. 94) (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 大日本製薬株式会社 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道徳町2丁目6番8号 Osaka, (JP) (72) 発明者: および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 賀登志朗(KATO, Shiro)(JP/JP) 〒593 大阪府堺市東区寺町2丁目6番18号 Osaka, (JP) 原田博史(HARADA, Hiroshi)(JP/JP) 〒616 京都府京都市西京区嵐山宮ノ前町24-31 Kyoto, (JP) 森江俊彦(MORIE, Toshiya)(JP/JP) 〒580 大阪府松原市東新町1丁目34番地の9 Osaka, (JP) 広川美規(HIROKAWA, Yoshimi)(JP/JP) 〒630-02 奈良県生駒市緑ヶ丘2266-47 Nara, (JP) 吉田直之(YOSHIDA, Naoyuki)(JP/JP) 〒590-01 大阪府堺市御池台2丁目6番15-207 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 青山 深, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 INPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)		(81) 指定国 AU, BG, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, JP, KR, LT, LV, MD, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : 2-[2-(INDOL-3-YL)ETHYLAMINO]-1-PHENYLETHANOL DERIVATIVE (54) 発明の名称 2-(2-(インドール-3-イル)エチルアミノ)-1-フェニルエタノール誘導体 <div style="text-align: center;"> $\begin{array}{c} R_1 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}(\text{OH}) - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CH}(\text{R}_2) - \text{CH}_2 - \text{N} - \text{C}_8\text{H}_6\text{N} - R_3 \\ \\ \text{H} \end{array} \quad (I)$ </div> (57) Abstract A 2-[2-(indol-3-yl)ethylamino]-1-phenylethanol derivative represented by general formula (I) and a pharmaceutically acceptable acid-addition salt thereof, wherein R ₁ stands for halogen or trifluoromethyl; R ₂ stands for hydrogen, lower alkyl or fluorinated lower alkyl; and R ₃ stands for hydrogen, halogen, trifluoromethyl, nitro or cyano. This compound has a highly selective activity of stimulating β ₃ adrenaline receptors and is usable for treating or preventing diabetes, obesity, irritable bowel syndrome, acute or chronic diarrhea and so forth, and also for ameliorating syndromes accompanying peptic ulcer, acute or chronic gastritis, and so forth, such as abdominal pain, nausea, vomiting and epigastric discomfort.		

BEST AVAILABLE COPY

(57) 要約

下記式(I)で表される2-[2-(インドール-3-イル)エチルアミノ]-1-フェニルエタノール誘導体及びその薬学的に許容される酸付加塩。



(式中、R₁はハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を意味し、R₂は、水素原子、低級アルキル基又はフルオロ低級アルキル基を意味し、R₃は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基又はシアノ基を意味する)。

上記化合物は、β₃アドレナリン受容体を選択性の高いβ₃アドレナリン受容体刺激作用を有し、糖尿病、肥満、過敏性腸症候群、急性若しくは慢性下痢等の予防及び治療薬として、また、消化性潰瘍、急性若しくは慢性胃炎等に伴う腹痛、悪心、嘔吐、上腹部不快感等の症状改善のためにも使用できる。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	DE	ドイツ	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SI	スロベニア
BB	バルバドス	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア
BE	ベルギー	GG	ギリシャ	MC	モナコ	UA	ウクライナ
BG	ブルガリア	GE	グルジア	MD	モルドバ	US	アメリカ合衆国
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	UY	ウルグアイ
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア共和国	UZ	ウズベキスタン
BS	バハマ	IE	アイルランド	ML	マリ	VN	ベトナム
CA	カナダ	IS	アイスランド	MN	モンゴル		
CC	中東	IT	イタリア	MR	モーリタニア		
CG	コンゴ	JP	日本	MW	モザンビーク		
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ		
CI	コート・ジボワール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール		
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ		
CO	コロンビア	KR	大韓民国	NO	ノルウェー		
CZ	チェコ	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド		

明 細 書

2-[2-(インドール-3-イル)エチルアミノ]-1-
フェニルエタノール誘導体技術分野

本発明は、 β_3 アドレナリン受容体を選択性が高く、 β_3 アドレナリン受容体刺激作用を有する新規な2-[2-(インドール-3-イル)エチルアミノ]-1-フェニルエタノール誘導体に関する。

従来技術

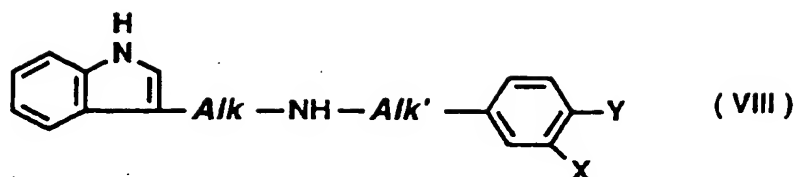
交感神経の β 受容体には β_1 及び β_2 の2つのサブタイプが存在し、前者は主に心臓に存在し、後者は気管支や血管の平滑筋に存在すると古くから考えられている[Lands, A. M.ら:Nature, 214, 597-598 (1967)]。現在、 β_1 アドレナリン受容体作動薬は心機能亢進剤又は昇圧剤として、 β_2 アドレナリン受容体作動薬は気管支拡張剤としてそれぞれ临床上使用されている。

最近、上述した2つのサブタイプとは異なった第3のサブタイプとして β_3 アドレナリン受容体が単離された[Emorine, L. J.ら:Science, 245, 1118-1121 (1989)]。この β_3 アドレナリン受容体は消化管、脂肪組織及び骨格筋に存在し、脂肪分解に基づくエネルギー消費、グリコーゲンの分解促進、腸管平滑筋の弛緩に関与すると考えられている。 β_3 アドレナリン受容体を選択的に作動する薬物として、例えばSR-58611A[(R,S)-N-(7-エトキシカルボニルメトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロナフト-2-イル)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエタンアミン塩酸塩;特開昭64-66152号公報及び欧州特許出願公開第

255415号明細書)及びBRL 35135((R^{*}, R^{*})-(±)-[4-[2-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ)プロピル]フェノキシ]酢酸メチルエステル臭化水素酸塩;特公昭63-26744号公報及び欧州特許第23385号明細書)が知られている。SR-58611Aは、摘出ラット結腸の自発性運動に対して優れた抑制作用を有すること(Brit. J. Pharmacol., 100, 831-839 (1990))が、また、BRL 35135は、経口投与により抗肥満作用及び血糖低下作用を有すること[Drugs of the Future, 16, 797-800 (1991)]が報告されている。

一方、2-[2-(インドール-3-イル)エチルアミノ]-1-フェニルエタノール誘導体はいくつか知られている。Jackman, G. B. らは、2-[2-(5-クロロインドール-3-イル)エチルアミノ]-1-フェニルエタノール[J. Pharm. Pharmacol., 17, 742-746 (1965)]を、さらに、Biniecki, S. らは、2-[2-(インドール-3-イル)エチルアミノ]-1-フェニルエタノール[Acta Polon. Pharm., 38, 407-410 (1981)(Chem. Abstr., 96, 142543k (1982))]をそれぞれ開示しているが、その薬理効果に関しては何ら述べていない。

また、英国特許第861428号明細書には、下記式(VII)で表されるインドール誘導体及びその薬学的に許容される非毒性酸付加塩が、気管支拡張作用を有すると共に、中枢神経系に対して価値ある効果(制吐作用及び催眠増強作用)を示すと開示されている。この明細書は、最も好適な化合物として3-[2-[2-ヒドロキシ-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチルアミノ]プロピル]インドールを挙げている。



(式中、Alk は炭素原子数 2～4 の直鎖又は分枝鎖アルキレン基を意味し、Alk' は炭素原子数 2～4 の直鎖又は分枝鎖アルキレン基又はヒドロキシアルキレン基を意味し、X は水素原子又はヒドロキシ基を意味し、Y はヒドロキシ基又はメトキシ基を意味する。)

さらに、Sarkisyan, A. B. らは、下記式(IX)で表される N-インドリルアルキルアミノ-1-アリール置換アルカノール誘導体が中程度の α 及び β アドレナリン受容体遮断作用を有すると開示している [Chem. Abs tr., 109, 128763n (1988)]。



(式中、R はフェニル基、m-ニトロフェニル基又は p-ニトロフェニル基を意味し、R' は水素原子又はメチル基を意味する。)

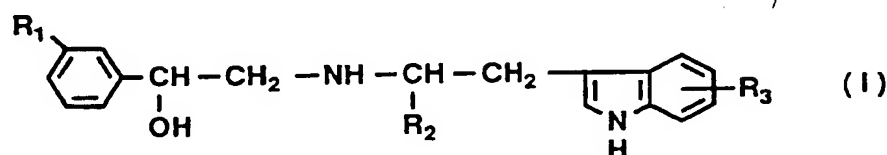
発明の開示

本発明の目的は、従来の公知化合物とは異なった化学構造を有する優れた β_3 アドレナリン受容体刺激効果を有する 2-[2-(インドール-3-イル)エチルアミノ]-1-フェニルエタノール誘導体及びその酸付加塩を提供すること及び該フェニルエタノール誘導体及びその酸付加塩の製造方

法を提供することである。

発明を実施するための最良の形態

本発明によれば、下記式(I)で表される2-[2-(インドール-3-イル)エチルアミノ]-1-フェニルエタノール誘導体及びその薬学的に許容される酸付加塩が提供される。



(式中、 R_1 はハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を意味し、 R_2 は、水素原子、低級アルキル基又はフルオロ低級アルキル基を意味し、 R_3 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基又はシアノ基を意味する。)

前記式(I)で表される化合物の薬学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩及びシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。式(I)で表される化合物及びその薬学的に許容される酸付加塩は、水和物又は溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物、溶媒和物もまた本発明の化合物に包含される。

前記式(I)で表される化合物は少なくとも1個の不斉炭素原子、すなわち式(I)においてヒドロキシル基が結合している炭素原子を有する。さらに、 R_2 が低級アルキル基又はフルオロ低級アルキル基のときは、この基が結合している炭素原子もまた不斉炭素原子である。したがって、式(I)

において R_2 が水素原子のときは2種の立体異性体が、また、 R_2 が低級アルキル基又はフルオロ低級アルキル基のときは4種の立体異性体が存在する。これらの立体異性体、それらの混合物及びラセミ体は本発明の化合物に包含される。

本明細書における用語を以下に説明する。

「低級アルキル基」とは炭素原子数1～3のものを意味し、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルが含まれるが、メチルが特に好ましい。「フルオロ低級アルキル基」とは炭素原子数1～3のアルキル基の水素原子がフッ素原子で置換されたものを意味し、例えばフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチルが挙げられるが、フルオロメチルが特に好ましい。「ハロゲン原子」とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味するが、フッ素、塩素、臭素が好ましく、特にフッ素、塩素が好ましい。 R_3 が水素原子以外の原子又は基であるとき、 R_3 の結合位置はインドール環の4, 5, 6, 7位のいずれでもよいが、特に6位が好ましい。

本発明の化合物のうちで好適なものは、前記式(I)において R_1 が塩素原子であり、 R_2 が水素原子、メチル基又はフルオロメチル基であり、 R_3 が水素原子、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基である化合物及びその薬学的に許容される酸付加塩である。

更に好適な化合物は、前記式(I)において R_1 が塩素原子であり、 R_2 が水素原子又はメチル基であり、 R_3 が水素原子又は6位のフッ素原子若しくは塩素原子である化合物及びその薬学的に許容される酸付加塩である。

特に好適な化合物は、前記式(I)において R_1 が塩素原子であり、 R_2 がメチル基であり、 R_3 が水素原子又は6位のフッ素原子若しくは塩素原子である化合物及びその薬学的に許容される酸付加塩である。

前記式(I)において R_2 が水素原子以外の基である化合物は2個の不斉

炭素原子を有するので4種の立体異性体が存在するが、(R, R)の立体配置が好ましい。

特に好適な化合物として、例えば次の化合物及びその薬学的に許容される酸付加塩である。

2-[(1R)-2-(インドール-3-イル)-1-メチルエチルアミノ]-
-(1R)-1-(3-クロロフェニル)エタノール、及び

2-[2-(6-フルオロインドール-3-イル)-1-メチルエチルア
ミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール

本発明に含まれる化合物の具体例として、後記実施例の化合物に加えて
次の化合物及びそれらの立体異性体並びにその薬学的に許容される酸付加
塩が挙げられる。

2-[2-(6-フルオロインドール-3-イル)エチルアミノ]-1-(3-
トリフルオロメチルフェニル)エタノール、

2-[2-(6-フルオロインドール-3-イル)-1-メチルエチルア
ミノ]-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタノール、

2-[2-(6-クロロインドール-3-イル)エチルアミノ]-1-(3-
トリフルオロメチルフェニル)エタノール、

2-[2-(6-クロロインドール-3-イル)-1-メチルエチルアミ
ノ]-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)エタノール、

2-[2-(インドール-3-イル)エチルアミノ]-1-(3-トリフル
オロメチルフェニル)エタノール、

2-[2-(インドール-3-イル)-1-メチルエチルアミノ]-1-(3-
トリフルオロメチルフェニル)エタノール、

2-[2-(4-クロロインドール-3-イル)-1-メチルエチルアミ
ノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール、

2-[2-(6-トリフルオロメチルインドール-3-イル)エチルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール、

2-[2-(6-トリフルオロメチルインドール-3-イル)-1-メチルエチルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール、

2-[2-(6-シアノインドール-3-イル)エチルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール、

2-[2-(6-シアノインドール-3-イル)-1-メチルエチルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール、

2-[2-(6-ニトロインドール-3-イル)エチルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール、

2-[2-(6-ニトロインドール-3-イル)-1-メチルエチルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール、

2-[2-(6-フルオロインドール-3-イル)-1-フルオロメチルエチルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール、

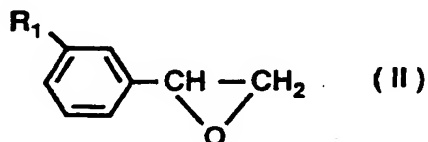
2-[2-(6-クロロインドール-3-イル)-1-フルオロメチルエチルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール、及び

2-[2-(インドール-3-イル)-1-フルオロメチルエチルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール

本発明の化合物は例えば以下の方法により製造することができる。

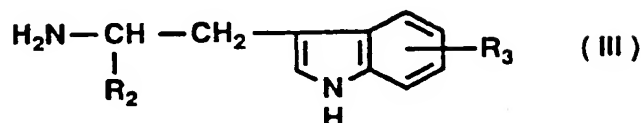
製法(a):

前記式(I)で表される本発明の化合物は、下記式(II)



(式中、 R_1 は前掲に同じものを意味する。)

で表される化合物と下記式(Ⅲ)



(式中、 R_2 及び R_3 は前掲に同じものを意味する。)

で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。

下記式(Ⅱ)で表される化合物と式(Ⅲ)で表される化合物との反応は適当な溶媒中又は無溶媒下で行われる。使用する溶媒は原料化合物の種類等に従って適宜選択されるべきであるが、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコールのようなアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン類、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類、酢酸エチル、 N,N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、これらの溶媒は単独であるいは2種以上混合して用いられる。なお、前記式(Ⅲ)の化合物は酸付加塩の形で使用することができ、これらの酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩等の無機酸塩及びシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩等の有機酸塩が挙げられる。このような酸付加塩を用いる場合には、本反応は塩基の存在下に行われ、塩基の具体例としては、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのような重炭酸アルカリ、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸アルカリあるいはトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、 N -メチルモルホリンの

ような有機塩基が挙げられる。反応温度は用いる原料化合物の種類等により異なるが、通常約20℃ないし約150℃、好ましくは約25℃ないし約100℃である。

本製法において、原料化合物が不斉炭素原子を有するとき、その不斉炭素原子に関する立体配置は、生成物である前記式(I)の化合物において保持されている。

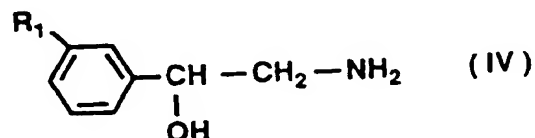
例えば、ラセミ体である式(II)の化合物と、R₂が水素原子である式(III)の化合物からはラセミ体である式(I)の化合物が得られ、R₂が水素原子以外の基である式(III)の化合物からはジアステレオマー混合物である式(I)の化合物が得られる。

また、特定の立体配置を有する式(II)の化合物と式(III)の化合物からは、同じ立体配置を有する式(I)の化合物が得られる。

前記式(II)の化合物のエナンチオマーは、例えばBloom, J. D. の方法[J. Med. Chem., 35, 3081-3084 (1992)]あるいはEliel, E. L. 及びDelmonte, D. W. の方法[J. Org. Chem., 21, 596-597 (1956)]に準じて製造することができる。前記式(III)においてR₂が水素原子以外の基である化合物のエナンチオマーは、例えばRepke, D. B. 及び Ferguson, W. J. の方法[J. Heterocycl. Chem., 13, 775-778 (1976)]に準じて製造することができる。

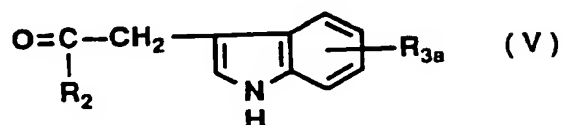
製法(b):

前記式(I)においてR₃が水素原子、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基である化合物は、下記式(IV)



(式中、 R_1 は前掲に同じものを意味する。)

で表される化合物と下記式(V)



(式中、 R_2 は前掲に同じものを意味し、 R_{3a} は水素原子、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を意味する。)

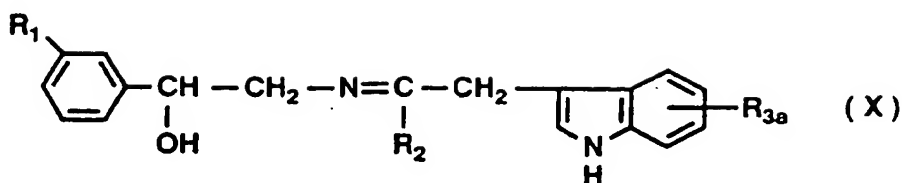
で表される化合物とを還元条件下に反応させることにより製造することができる。

本製法における還元条件下とは、カルボニル基に影響を及ぼすことなく、イミン部分を還元し得る還元剤の存在下あるいは接触還元条件下を意味する。

カルボニル基に影響を及ぼすことなく、イミン部分を還元し得る還元剤としては、例えば水素化シアノホウ素ナトリウムが挙げられる。本反応は適当な溶媒中で行われ、好適な溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類が挙げられる。反応温度は通常約20℃ないし約80℃である。

本製法を接触還元条件下に行う場合、触媒として、パラジウム、酸化白金等が用いられる。好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類が挙げられ、反応温度は通常約10℃ないし約25℃である。

前記式(IV)の化合物と式(V)の化合物とを還元条件下に反応させる代わりに、両化合物に触媒量の酸を加え、ディーンスタークのような器具で、生成する水を除きながら反応させることにより、下記式(X)



(式中、 R_1 、 R_2 及び R_{3a} は前掲に同じものを意味する。)

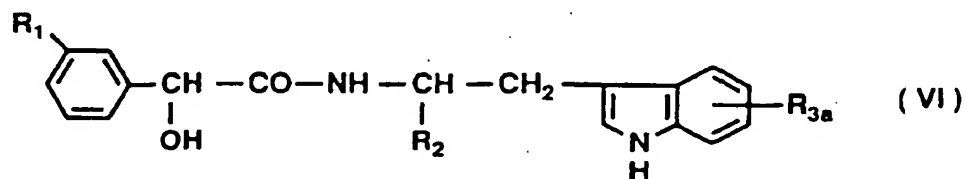
で表される化合物を生成させた後、該生成物を還元することによっても製造することができる。

前記式(X)の化合物を製造する工程は、適当な溶媒中で行われ、酸としてはp-トルエンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸ピリジン塩などが用いられる。溶媒としては、ベンゼン、トルエンのような芳香族炭化水素類が好ましく、反応温度は通常、約80℃ないし約150℃である。

前記式(X)の化合物を還元する工程は、イミン部分の還元に適した条件下に行われ、上述した前記式(IV)の化合物と式(V)の化合物との反応時の還元条件をそのまま採用することができる。本還元工程はまた、還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを使用しても好適に行われ、好ましい溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類が挙げられ、反応温度は通常、約10℃ないし約25℃である。

製法(c):

前記式(I)において R_3 が水素原子、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基である化合物はまた、下記式(VI)



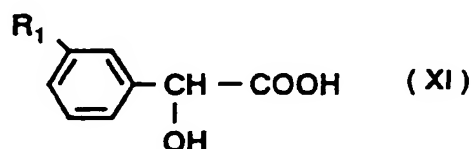
(式中、 R_1 、 R_2 及び R_{3a} は前掲に同じものを意味する。)

で表される化合物を適当な還元剤と反応させることによっても製造することができる。

使用する還元剤としては、ジボラン、水素化アルミニウムリチウム及びそのアルコキシ錯体又は遷移金属塩、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、オキシ塩化リンあるいはカルボン酸(例えば酢酸、トリフルオロ酢酸)を添加した水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。本還元反応はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジグライムのようなエーテル溶媒中で行われ、反応温度は還元剤の種類等により異なるが、通常、約0℃ないし約160℃である。

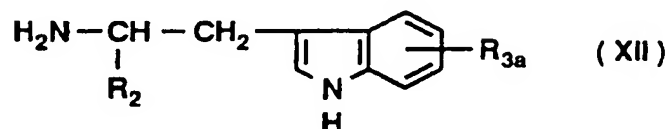
本製法において、原料化合物である前記式(VI)の化合物の不斉炭素原子に関する立体配置は生成物において保持されている。

前記式(VI)で表される原料化合物は新規物質で、例えば下記式(XI)



(式中、 R_1 は前掲に同じものを意味する。)

で表される化合物と下記式(XII)



(式中、 R_2 及び R_3 は前掲に同じものを意味する。)

で表される化合物とを反応させることにより製造することができる。

前記式(XI)の化合物と式(XII)の化合物との反応は、ベンゾトリアゾール-N-オキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロフォスフェート、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、N, N'-カルボニルジイミダゾール、1-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリンのような縮合剤の存在下に反応させることができる。本反応は適当な溶媒中で行われ、使用する溶媒は製法(a)で述べた具体例をそのまま挙げるることができる。また、前記式(XII)の化合物は製法(a)で述べたのと同様に酸付加塩の形で使用でき、この場合の反応は、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリンのような有機塩基の存在下で行われる。反応温度は通常約20℃ないし約50℃である。

前記式(XI)の化合物及び式(XII)の化合物における不斉炭素原子に関する立体配置は、製法(a)で式(II)の化合物と式(III)の化合物との反応について述べたと同様に、生成物[式(VI)の化合物]において保持されている。

前記式(XI)の化合物のエナンチオマーは、例えばCollet, A. 及びJacques, J. の方法[Bull. Soc. Chim. France, 3330-3334 (1973)]あるいは後記参考例1及び2に記載の方法に準じて製造することができる。参考例1及び2における(+)-又は(-)- α -フェネチルアミンの代わりに、(S)-(+)-又は(R)-(-)-1, 2-ジフェニルエチルアミン等の光学分割剤として常用される光学活性アミンを用いることもできる。

前記式(XII)において R_2 が水素原子以外の基である化合物のエナンチオマーは、例えば特開昭63-22559号公報に記載の方法に準じて製造

することができる。

前記各製法によって得られる生成物は、クロマトグラフィー、再結晶、再沈殿等の常法によって単離・精製することができる。

前記各製法によって得られる生成物は、反応条件により酸付加塩又は遊離塩基の形である。これらの生成物は常法により所望の酸付加塩又は遊離塩基の形に変換することができる。

前記各製法によって得られる本発明の化合物あるいは原料化合物がラセミ体又はジアステレオマー混合物である場合には、常法、例えば欧州特許出願公開第455006号明細書に記載の方法に従って各立体異性体に分離することができる。

作用効果

以下に、本発明の代表的化合物の薬理試験結果を示す。試験例1は、既存の β アドレナリン受容体作動薬と対比して行った。既存の β アドレナリン受容体作動薬としては、非選択的作動薬として(-)-イソプロテレノール又は β_2 選択的作動薬としてサルブタモールを用いた。なお、試験例1～3は、Bianchetti, A. 及び Manara, L. の方法(Brit. J. Pharmacol., 100, 831-839 (1990))に準拠して実施した。

試験例1 ラット β_3 アドレナリン受容体刺激作用：摘出ラット結腸の自発性収縮に対する抑制作用：

体重350～400gのSD系雄性ラットより近位結腸を摘出し、長さ2.5～3cmの標本を作製した。標本は、フェントラミン(10 μ M)、デスメチルイミプラミン(0.5 μ M)及びヒドロコルチゾン(30 μ M)を含むクレブス-ヘンゼライト(Krebs-Henseleit: 118mM NaCl, 4.75mM KCl, 2.5mM CaCl₂, 1.2mM KH₂PO₄, 1.2mM MgSO₄, 25mM NaHCO₃, 10mM グルコース)液を満たしたマ

グヌス管(10ml)内に懸垂し、95%O₂ - 5%CO₂の混合ガスを通気しながら37℃で保温した。静止張力1gを負荷し、自発性収縮が安定した後、試験化合物を累積的に添加した。試験化合物非添加時の自発性収縮高を100%として、その自発性収縮を50%抑制する濃度(IC₅₀値)を用量-作用曲線から最小二乗法により算出した。結果を第1表に示す。

第1表

摘出ラット結腸の自発性収縮に対する抑制作用			
試験化合物	IC ₅₀ 値(nM)	試験化合物	IC ₅₀ 値(nM)
1*	10.7	7	5.9
2	5.3	9	1.4
3	22.9	10	33.3
4	21.3	11	45.0
(-)-イソプロテレノール	43.0	サルブタモール	650.0

* 実施例1の化合物を意味する(以下同じ)。

試験例2 ラットβ₂アドレナリン受容体刺激作用:摘出ラット子宮の自発性収縮に対する抑制作用:

非妊娠Wistar系雌性ラットより子宮を摘出し、常法により標本を作製した。標本は、フェノキシベンザミン(12μM)を含むロック(Locke:157mM NaCl, 5.6mM KCl, 2.2mM CaCl₂, 18mM NaHCO₃, 5.6mM グルコース)液を満たしたマグヌス管(20ml)内に懸垂し、95%O₂-5%CO₂の混合ガスを通気しながら37℃で保温した。静止張力1gを負荷し、自発性収縮が安定した後、試験化合物を累積的に

添加した。試験化合物の IC_{50} 値は試験例 1 と同様の方法により算出した。

実施例 1～4、実施例 7 及び実施例 9 の化合物の IC_{50} 値は $10^{-7}M$ ないしそれ以上であり、その効果は β_3 アドレナリン受容体刺激作用に比べて極めて弱いものであった。特に、実施例 2 及び実施例 9 の化合物の β_3 受容体刺激作用は β_2 受容体刺激作用に比べて約 100 倍選択的であった。

試験例 3 モルモット β_1 アドレナリン受容体刺激作用: 摘出モルモット右心房の律動数増加作用:

d d Y 系雄性モルモットから常法によりペースメーカー付き摘出右心房標本を作製した。標本は、フェノキシベンザミン ($12 \mu M$) を含む改変クレブス (Krebs: $122.2 mM NaCl$, $4.2 mM KCl$, $2.5 mM CaCl_2$, $1 mM MgCl_2$, $1.2 mM NaH_2PO_4$, $15.5 mM NaHCO_3$, $11.5 mM$ グルコース) 液を満したマグヌス管 ($20 ml$) 内に懸垂し、 $95\% O_2 - 5\% CO_2$ の混合ガスを通気しながら $37^\circ C$ で保温した。静止張力 $1 g$ を負荷し、30 分後に試験化合物を累積的に添加した。試験化合物による右心房律動数の最大増加を 100% として、その 50% を示す濃度 (EC_{50} 値) を用量-作用曲線から最小二乗法により算出した。

実施例 1～4 及び実施例 7～10 の化合物のいずれも $10^{-5}M$ の高濃度でも効果は認められず、これらの化合物の β_3 アドレナリン受容体刺激作用は、 β_1 アドレナリン受容体刺激作用に比べて 200 倍ないしそれ以上強く、 β_3 アドレナリン受容体に選択性が高かった。

試験例 4 マウス小腸炭末輸送能抑制作用 (in vivo 小腸運動抑制作用):

18 時間絶食マウス (1 群 7～11 匹) を用い、試験化合物を経口投与した。1 時間後、 10% アラビアゴム水溶液に懸濁した 5% 炭末懸濁液をマウス 1 匹当たり $0.2 ml$ 経口投与し、その 20 分後に胃腸管を摘出した。小腸全長に対する炭末先端部の移行率を算出した。

実施例2の化合物は、1 mg/kgの投与量で炭末輸送に対して有意な抑制作用を示した。

試験例1～4の結果から明らかなように、本発明の化合物は選択性に優れた β_3 アドレナリン受容体刺激作用を有する。

さらに本発明の代表的化合物のヒト β_3 アドレナリン受容体に対する作用についても検討を行った。まず、ヒト β_3 アドレナリン受容体の高度発現細胞株の調製方法について記載し、次いでそれを用いて行った試験例5及び6並びにそれらの結果を以下に示す。

ヒト β_3 アドレナリン受容体の高度発現細胞株の調製方法

(1)発現ベクターの作製:

動物細胞用発現ベクターpKCRH2[Mishinaら, Nature 307: 604-608(1984)]を制限酵素Sal Iで消化し、DNA Blunting Kit(宝酒造)により平滑末端にした。次に、別の動物細胞用発現ベクターpSV2-neo[SouthernとBerg, J. Mol. Appl. Genet. 1: 327-341(1982)]を制限酵素Acc I及びAat I Iで消化し、DNA Blunting Kitにより平滑末端にした。これらをDNA Ligation Kit(宝酒造)を用いて結合し、常法により大腸菌HB101に導入した後、形質転換体をアンピシリン100 μ g/mlとカナマイシン25 μ g/mlを含むLB寒天培地で選択した。この形質転換体からプラスミドDNAを抽出し、制限酵素Pst Iで消化した後NuSieve 3:1 Agarose(宝酒造)の2%ゲルを用いて電気泳動し、約3.8 kbp、2.2 kbp、1.4 kbp及び0.9 kbpの断片の得られるクローンを選択した。このプラスミドDNAをpKCN0とした。このプラスミドpKCN0を制限酵素Hind I I Iで切断し、合成アダプター1とDNA Ligation Kitを用いて結合した。合成アダプター1の配列は以下の通りである。

5'-AGCTCCTGCAGGCGCGCCGATATCTCGAGCGGCCGCGGTACCA-3'

3'-GGACGTCCGCGCGGCTATAGAGCTCGCCGGCGCCATGGTTTCA-5'

これを常法により大腸菌HB101に導入した後、形質転換体をアンピシリン100 μ g/mlを含むLB寒天培地で選択した。この形質転換体からプラスミドDNAを抽出し、制限酵素Dra IとHindIIIで消化した後NuSieve 3:1 Agaroseの2%ゲルを用いて電気泳動し、pKCN0を同制限酵素で切断したときに得られる約380bpの断片の代わりに約430bpの断片の得られるクローンを選択した。このプラスミドDNAを発現ベクターpKCN1とした。

(2)発現プラスミドの作製:

ヒト神経芽細胞腫SK-N-MC(ATCC HTB 10)から常法によりRNAを抽出し、SuperScript Systems (Life Technologies)を用いてcDNAを合成した。オリゴヌクレオチド1及び2をプライマーとして用いGeneAmp PCR Kit (Perkin-Elmer)により、このcDNAを増幅した。PCR反応を行う際には、反応液に10%のジメチルスルホキシドを添加した。オリゴヌクレオチド1及び2の配列は以下の通りである。

5'-CCACCTGCAGGTGATTTGGGAGACCCC-3' ----オリゴヌクレオチド1

5'-TTCTCGAGCCGGGAATCCCATGGGAC-3' ----オリゴヌクレオチド2

反応産物をSpinBind System (宝酒造)により精製した後、制限酵素Sse8387I及びStuIで消化し、NuSieve 3:1 Agaroseの2%ゲルを用いて電気泳動し、約1.4 kbpの断片を回収、精製した。この断片と制限酵素Sse8387I及びEcoRVで消化した発現ベクターpKCN1をDNA Ligation Kitを用いて結合し、常法により大腸菌HB101に導入した後、形質転換体をアンピシリン100 μ g/mlを含むLB寒天培地で選択した。この形質転換体からプラスミドDNAを抽出し、制限

酵素 Sse 8 3 8 7 I 及び Xho I で消化して得られる約 1.3 kbp の断片の塩基配列を調べた結果、この配列は Lelias ら [F E B S Lett. 324: 127-130 (1994)] により報告されているヒト β_3 アドレナリン受容体 cDNA の配列に一致した。このヒト β_3 アドレナリン受容体発現プラスミド DNA を pKREX10 とした。

(3) 高度発現細胞株の作製:

ヒト β_3 アドレナリン受容体発現プラスミド pKREX10 をリン酸カルシウム法によりチャイニーズハムスター卵巣細胞 CHO-K1 (ATCC CCL 61) に導入し、形質転換体を 600 μ g/ml の G-418 (Life Technologies) を含む MEM-Dulbecco 培地 (ICN Biomedicals) で選択した。培地には 10% ウシ胎児血清と 11.5 μ g/ml のブロリンを添加した。69 個の G-418 耐性クローンについて培地を除去後 0.5 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) を含むリン酸緩衝化生理食塩水中で 37℃ で 10 分間静置することによって細胞を剥がした。遠心分離により細胞を集め、1mM EDTA を含む 10mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.5) 中に約 5×10^6 細胞/ml になるように懸濁した。この懸濁液 20 μ l と 1.5 nM (-)-3-[125 I]iodocyanopindolol (Amersham) を 1% ウシ血清アルブミン、0.1% NaN₃ 及び 20mM HEPES 緩衝液 (pH 7.4) を含む RPMI-1640 培地 (ICN Biomedicals) 200 μ l 中で混合し、4℃ で 2 時間静置した。バイオドット装置 (Bio-Rad Laboratories) を用い、あらかじめ 0.3% ポリエチレンイミンに浸したガラスフィルター GF/C (Whatman) により濾過洗浄し、フィルター上の放射活性を γ 線計測器を用いて計測した。放射活性の最も高いクローンを選びこれをヒト β_3 アドレナリン受容体高度発現細胞株 CHO/pKREX10-36 とした。

試験例 5 ヒト β_3 アドレナリン受容体結合試験:

上記の様に作製したヒト β_3 アドレナリン受容体高発現細胞株 CHO/pKREX10-36を10%ウシ胎児血清、11.5 $\mu\text{g/ml}$ のプロリン、及び200 $\mu\text{g/ml}$ のG-418を含むMEM-Dulbecco培地で3日間培養し、培地を除去後0.5 mM EDTAを含むリン酸緩衝化生理食塩水中で37℃で10分間静置することによって細胞を剥がした。遠心分離により細胞を集め、1 mM EDTAを含む10 mM Tris-HCl 緩衝液(pH 7.5)中に約 5×10^6 細胞/mlになるように懸濁した。この懸濁液20 μl と、試験化合物を1%ウシ血清アルブミン、0.1% NaN_3 及び20 mM HEPES 緩衝液(pH 7.4)を含むRPMI-1640培地100 μl 中で混合し、4℃で30分間静置した後0.2 nM(-)-3-[^{125}I]iodocyanopindolol 100 μl を加え、更に4時間静置した。バイオドット装置を用い、あらかじめ0.3%ポリエチレンイミンに浸したガラスフィルターGF/Cにより濾過洗浄し、フィルター上の放射活性を γ 線計測器を用いて計測した。1 mM(-)-アルプレノロール添加時又は非添加時の結合量をそれぞれ100%阻害、0%阻害とし、結合量を50%阻害する濃度(IC_{50} 値)は、濃度-阻害率曲線から最小二乗法により算出した。結果を第2表に示す。

第2表

ヒト β_3 アドレナリン受容体に対するリガンド結合阻害作用			
試験化合物	IC ₅₀ 値 (μ M)	試験化合物	IC ₅₀ 値 (μ M)
1*	6.2	8	33.0
2	1.0	9	0.64
3	14.0	10	13.0
4	16.0	11	0.81
5	17.0	(–)-イソブ ロテレノール	1.6
6	39.0		
7	1.2		

* 実施例1の化合物を意味する(以下同じ)。

試験例6 ヒト β_3 アドレナリン受容体刺激作用(サイクリックAMP蓄積作用):

前記の様にして作製したヒト β_3 アドレナリン受容体高発現細胞株CHO/pKREX10-36を10%ウシ胎児血清、11.5 μ g/mlのプロリン、及び200 μ g/mlのG-418を含むMEM-Dulbecco培地で3日間培養後、CHO/pKREX10-36を試験例5と同様の方法により集め、1mMアスコルビン酸及び1mMの3-イソブチル-1-メチルキサンチンを含むHanks'平衡塩液(ICN Biomedicals)中に約 2×10^6 細胞/mlになるように懸濁した。この懸濁液100 μ lと、試験化合物を同平衡塩液500 μ l中で混合し、37℃30分間反応させた後、5分間の煮沸により反応を停止した。反応液を遠心分離した後、上清中のサイクリックAMP量をcAMP EIA System (Amersham)を用いて測定した。10⁻⁵M(–)-イソプロテレノールを添加時又は非添加時のサイクリッ

クAMP量をそれぞれ100%、0%とし、濃度-反応曲線から最小二乗法により50%のサイクリックAMP蓄積を引き起こす濃度(EC_{50})を算出した。結果を第3表に示す。

第3表

ヒト β_3 アドレナリン受容体刺激作用 (サイクリックAMP蓄積作用)			
試験化合物	EC_{50} 値 (nM)	試験化合物	EC_{50} 値 (nM)
1*	210	10	220
2	24	11	240
3	270		
4	78		
7	4.6	(-)-イソブ	5.5
9	4.3	ロテレノール	

* 実施例1の化合物を意味する (以下同じ)。

試験例5及び6の結果から明らかなように、本発明の化合物はヒト β_3 アドレナリン受容体に対しても刺激作用を有する。

本発明の化合物は β_3 アドレナリン受容体作動薬として肥満、糖尿病、過敏性腸症候群、急性若しくは慢性下痢等の予防及び治療剤として有用である。また、消化性潰瘍、急性若しくは慢性胃炎、胆道ジスキネジア、胆のう炎等に伴う腹痛、悪心、嘔吐、上腹部不快感などの症状の改善に対しても本発明の化合物を使用することができる。

前記式(I)で表される本発明の化合物及びその薬学的に許容される酸付加塩を β_3 アドレナリン受容体作動薬として使用する場合は、経口投与、非経口投与あるいは直腸内投与のいずれでもよいが、経口投与が好ましい。投与量としては、投与方法、患者の症状・年齢、処置形式(予防又は治療)

等により異なるが、通常0.01～20mg/kg/日、好ましくは0.1～10mg/kg/日である。

本発明の化合物は通常、製剤用担体と混合して調製した製剤の形で投与される。製剤用担体としては、製剤分野において常用され、かつ本発明の化合物と反応しない物質が用いられる。具体的には、例えば乳糖、ブドウ糖、マンニット、デキストリン、デンプン、白糖、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム、イオン交換樹脂、メチルセルロース、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、カルボキシビニルポリマー、酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、グリセリン、脂肪酸グリセリンエステル、精製ラノリン、グリセロゼラチン、ポリソルベート、マクロゴール、植物油、ロウ、非イオン界面活性剤、プロピレングリコール、水等が挙げられる。

剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、坐剤、ゲル剤、注射剤等が挙げられる。これらの製剤は常法に従って調製される。なお、液体製剤にあっては、用時、水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁する形であってもよい。また錠剤、顆粒剤は周知の方法でコーティングしてもよい。注射剤の場合には、前記式(I)で表される化合物の薬学的に許容される酸付加塩を水に溶解させて調製されるが、必要に応じて等張化剤に溶解させてもよく、またpH調節剤、緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

これらの製剤は、本発明の化合物を0.01%以上、好ましくは0.05～70%の割合で含有することができる。これらの製剤はまた、治療上有効な他の成分を含有していてもよい。

以下に参考例、実施例及び製剤例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれら実施例等に限定されるものではない。なお、化合物の同定は元素分析値、マススペクトル、IRスペクトル、NMRスペクトル等により行った。

参考例 1

(R)-(−)-3-クロロマンデル酸の製造:

3-クロロマンデル酸28gをアセトン100mlに溶解し、これに(+)- α -フェネチルアミン18.6gのアセトン(20ml)溶液を加えて3日間20℃で放置した。析出した固体を濾取し、エタノールから2回再結晶をして(R)-(−)-3-クロロマンデル酸の(+)- α -フェネチルアミン塩9.9gを得た。この塩9.6gに10%塩酸25mlを加え、ジエチルエーテルで抽出した。ジエチルエーテル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去して(R)-(−)-3-クロロマンデル酸5.95gを得た。

$[\alpha]_D^{27} = -116.4^\circ$ (c=1, アセトン)

参考例 2

(S)-(+) - 3-クロロマンデル酸の製造:

参考例1の母液より回収した粗(S)-(+) - 3-クロロマンデル酸10.2gと(−)- α -フェネチルアミン6.78gを用い、参考例1と同様の操作を行うことにより、純品の(S)-(+) - 3-クロロマンデル酸3.9gを得た。

$[\alpha]_D^{27} = +115.5^\circ$ (c=1, アセトン)

実施例 1

2-[2-(6-フルオロインドール-3-イル)エチルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノールの製造:

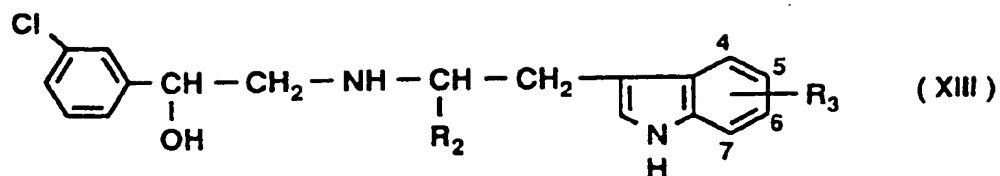
メタノール15mlに、(3-クロロフェニル)オキシラン0.54g、3-(2-アミノエチル)-6-フルオロインドール塩酸塩1.5g及びトリエチルアミン1.9mlを加え、20℃で42時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣にクロロホルムを加え、飽和重炭酸ナトリウム水、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(15:1)で溶出し、目的物を含む画分を減圧濃縮して1gの油状物を得た。これにジエチルエーテルを加え、固化させた後、エタノールより再結晶して目的物0.25gを得た。

融点137~139℃

¹H-NMRスペクトル(CDC1₃, δ ppm): 1.95(2H, br, HO-CHCH₂NH), 2.67(1H, dd, J=12Hz, 9Hz), 2.84~3.13(5H, m), 4.63(1H, dd, J=9Hz, 4Hz, CH₂OH), 6.82~6.95(1H, m), 6.97~7.11(2H, m), 7.36(1H, s, インドール2-H), 7.42~7.56(1H, m), 7.97(1H, s, インドールNH)

実施例 2~7:

実施例1における3-(2-アミノエチル)-6-フルオロインドールの代わりに、対応するインドール類を用いて、実施例1と同様に反応・処理し、生成物を適当な溶媒から再結晶して、第4表に示す化合物を得た。再結晶溶媒は実施例4の化合物についてはエタノールであり、残りの化合物については全てエタノール-ジエチルエーテルであった。



第4表

実施例	R ₂	R ₃	酸付加塩	融点 (°C)
2	CH ₃	H	0.9(COOH) ₂	79~82
3	H	H	HCl·0.25H ₂ O	173~176
4	H	6-Cl	—	147~148
5	H	4-Cl	—	142~143
6	H	5-Cl	—	135~137
7	CH ₃	6-F	(COOH) ₂ ·3/4EtOH	65~69

実施例8

2-〔1-エチル-2-(インドール-3-イル)エチルアミノ〕-1-(3-クロロフェニル)エタノールの製造:

(3-クロロフェニル)オキシラン0.62g及び3-(2-アミノブチル)インドール1.5gのメタノール10ml溶液を20℃で42時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール(12:1)で溶出し、目的物を含む画分を減圧濃縮して目的物0.76gを油状物として得た。液体二次イオン質量分析(SIMS)m/z:343(MH⁺)

実施例9

2-〔(1R)-2-(インドール-3-イル)-1-メチルエチルアミノ〕

—(1R)—1—(3—クロロフェニル)エタノールの製造:

第一工程:

特開昭63-22559号公報に記載された方法により製造した(R)—3—(2—アミノプロピル)インドール3.73g及び(R)—(—)—3—クロロマンデル酸3.48gのN,N—ジメチルホルムアミド(40ml)溶液にベンゾトリアゾール—N—オキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロフォスフェート8.84gを加えた後、トリエチルアミン4.9mlを滴下した。20℃で2時間攪拌し、反応液に酢酸エチルを加え、水、1N塩酸、水、2N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して、N—[(1R)—2—(インドール—3—イル)—1—メチルエチル]—(R)—3—クロロマンデル酸アミド7.9gを黄色固体として得た。

融点126~129℃(酢酸エチル—n—ヘキサンから再結晶)。

$[\alpha]_D^{28} = -26.3^\circ$ (c=0.5, メタノール)

第二工程:

1Mボラン—テトラヒドロフラン錯体20ml溶液に20℃で、第一工程で得たアミド体1.2gのテトラヒドロフラン(30ml)溶液を滴下した。反応液を4時間加熱還流した後、氷冷下にメタノール10mlを滴下した。1時間還流して過剰のボランを分解した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム—メタノール(12:1)で溶出し、目的物0.67gを固体として得た。

融点113~115℃(含水イソプロピルアルコールから再結晶)。

$[\alpha]_D^{28} = -46.4^\circ$ (c=0.5, メタノール)

当該生成物の光学純度は、以下の条件で高速液体クロマトグラフィー(HPLC)の検定を行った結果、99% e.e. 以上であった(保持時間: 14.7分)。

HPLCの測定条件:

1. カラム: ULTRON ES-OVM(4.6 mm ϕ × 150 mm; 信和化工)、
2. 移動層: 20 mM KH₂PO₄水溶液(pH 3.6)/(メタノール: アセトニトリル = 3:1) = 92:8、
3. 流速: 1.0 ml/分、
4. 検出波長: 220 nm。

¹H-NMRスペクトル(CDC l₃, δ ppm): 1.15(3H, d, J = 6 Hz, CH₃), 2.5(2H, br, OH, NH), 2.64(1H, dd, J = 12 Hz, 6 Hz), 2.85(2H, d, J = 6 Hz), 2.88(1H, dd, J = 12 Hz, 4 Hz), 2.98~3.11(1H, m), 4.51(1H, dd, J = 9 Hz, 4 Hz, CHOH), 7.0~7.62(9H, m, Ar-H), 8.04(1H, s, インドールNH)

実施例10~12:

3-(2-アミノプロピル)インドール及び3-クロロマンデル酸の特定の立体配置を有する原料化合物を用いて実施例8と同様に反応・処理することにより、以下の化合物を得た。なお、実施例化合物の光学純度は実施例9で述べた方法に従って測定した。

(実施例10)

2-((1R)-2-(インドール-3-イル)-1-メチルエチルアミノ)-
-(1S)-1-(3-クロロフェニル)エタノール;
光学純度: 99% e.e. 以上(保持時間: 27.7分)

(実施例 11)

2-[(1S)-2-(インドール-3-イル)-1-メチルエチルアミノ]
-(1R)-1-(3-クロロフェニル)エタノール;

光学純度: 99% e.e. 以上(保持時間: 16.4分)

(実施例 12)

2-[(1S)-2-(インドール-3-イル)-1-メチルエチルアミノ]
-(1S)-1-(3-クロロフェニル)エタノール;

光学純度: 99% e.e. 以上(保持時間: 18.3分)

製剤例(錠剤の製法)

常法に従って、下記各成分を混和し、顆粒状とし、圧縮成型して、1錠
100mgの錠剤1000錠を調製する。

2-[2-(インドール-3-イル)-1-メチルエチルアミノ]-1-(3-
クロロフェニル)エタノール・シュウ酸塩: 5g、

トウモロコシデンプン: 25g、

乳糖: 54g、

結晶セルロース: 11g、

ヒドロキシプロピルセルロース: 3g、

軽質無水ケイ酸: 1g、

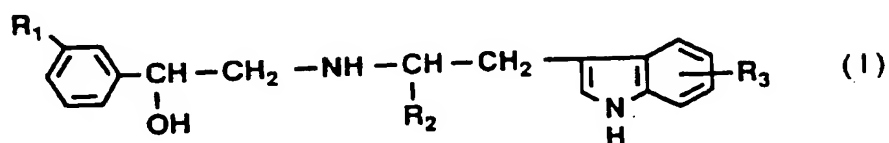
ステアリン酸マグネシウム: 1g。

産業上の利用可能性

本発明で得られる化合物は、 β_3 アドレナリン受容体を選択性の高い β_3 アドレナリン受容体刺激作用を有し、糖尿病、肥満、過敏性腸症候群、急性若しくは慢性下痢等の予防及び治療薬として、また、消化性潰瘍、急性若しくは慢性胃炎等に伴う腹痛、悪心、嘔吐、上腹部不快感等の症状改善のためにも使用できる。

請 求 の 範 囲

1. 下記式(I)で表される2-[2-(インドール-3-イル)エチルアミノ]-1-フェニルエタノール誘導体又はその薬学的に許容される酸付加塩。



(式中、 R_1 はハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を意味し、 R_2 は、水素原子、低級アルキル基又はフルオロ低級アルキル基を意味し、 R_3 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基又はシアノ基を意味する。)

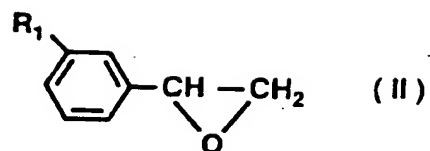
2. R_1 が塩素原子であり、 R_2 が水素原子、メチル基又はフルオロメチル基であり、 R_3 が水素原子又は6位のフッ素原子若しくは塩素原子である請求の範囲第1項に記載の化合物。

3. R_2 がメチル基であり、 R_3 が水素原子又は6位のフッ素原子若しくは塩素原子である請求の範囲第2項に記載の化合物。

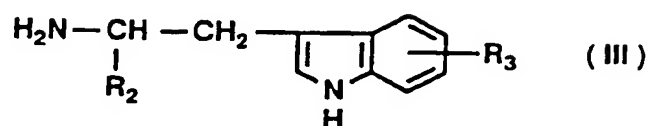
4. 2-[(1R)-2-(インドール-3-イル)-1-メチルエチルアミノ]-(1R)-1-(3-クロロフェニル)エタノール又はその薬学的に許容される酸付加塩。

5. 2-[2-(6-フルオロインドール-3-イル)-1-メチルエチルアミノ]-1-(3-クロロフェニル)エタノール又はその薬学的に許容される酸付加塩。

6. 下記式(II)

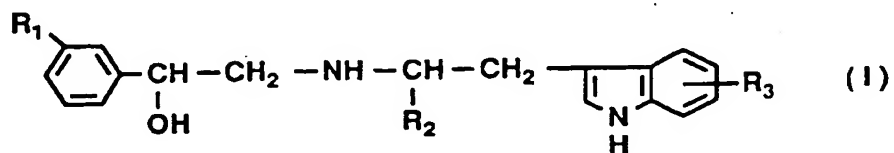


(式中、 R_1 はハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を意味する。)
で表される化合物と下記式(III)



(式中、 R_2 は、水素原子、低級アルキル基又はフルオロ低級アルキル基を意味し、 R_3 は水素原子、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基又はシアノ基を意味する。)

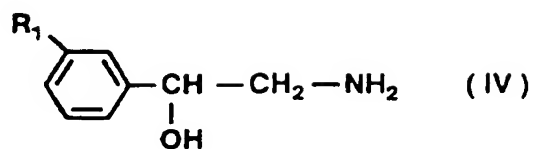
で表される化合物とを反応させることを特徴とする下記式(I)



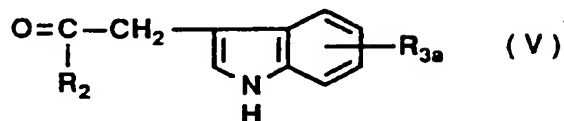
(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は前掲に同じものを意味する。)

で表される化合物又はその薬学的に許容される酸付加塩の製造方法。

7.(a)下記式(IV)



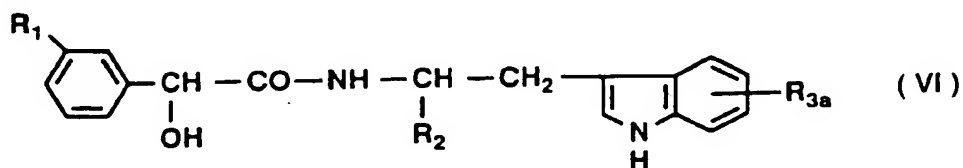
(式中、 R_1 はハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を意味する。)
で表される化合物と下記式(V)



(式中、 R_2 は水素原子、低級アルキル基又はフルオロ低級アルキル基を意味し、 R_{3a} は水素原子、ハロゲン原子又はトリフルオロメチル基を意味する。)

で表される化合物とを還元条件下に反応させるか、あるいは

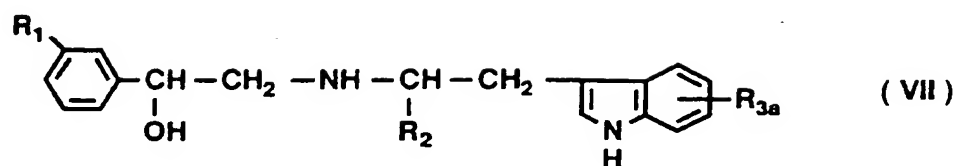
(b)下記式(VI)



(式中、 R_1 、 R_2 及び R_{3a} は前掲に同じものを意味する。)

で表される化合物を還元剤の存在下に反応させることを特徴とする下記式

(VI)



で表される化合物又はその薬学的に許容される酸付加塩の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01941

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D209/14 // A61K31/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D209/00-96

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	J. Org. Chem., <u>56</u> (14), 4403-7 (1991)	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
February 2, 1994 (02. 02. 94)Date of mailing of the international search report
February 21, 1995 (21. 02. 95)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office
Facsimile No.Authorized officer
Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 94 / 01941

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D209/14 // A61K31/40

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D209/00-96

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J. Org. Chem., <u>56</u> (14), 4403-7 (1991)	1-7

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため
に引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規
性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性
がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

02.02.94

国際調査報告の発送日

21.02.95

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星野 紹 英

Ⓢ

4 C 8 2 1 7

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.